

JOSHUA LEDERBERG

Chairman, Department of Genetics,
Stanford University Medical School.

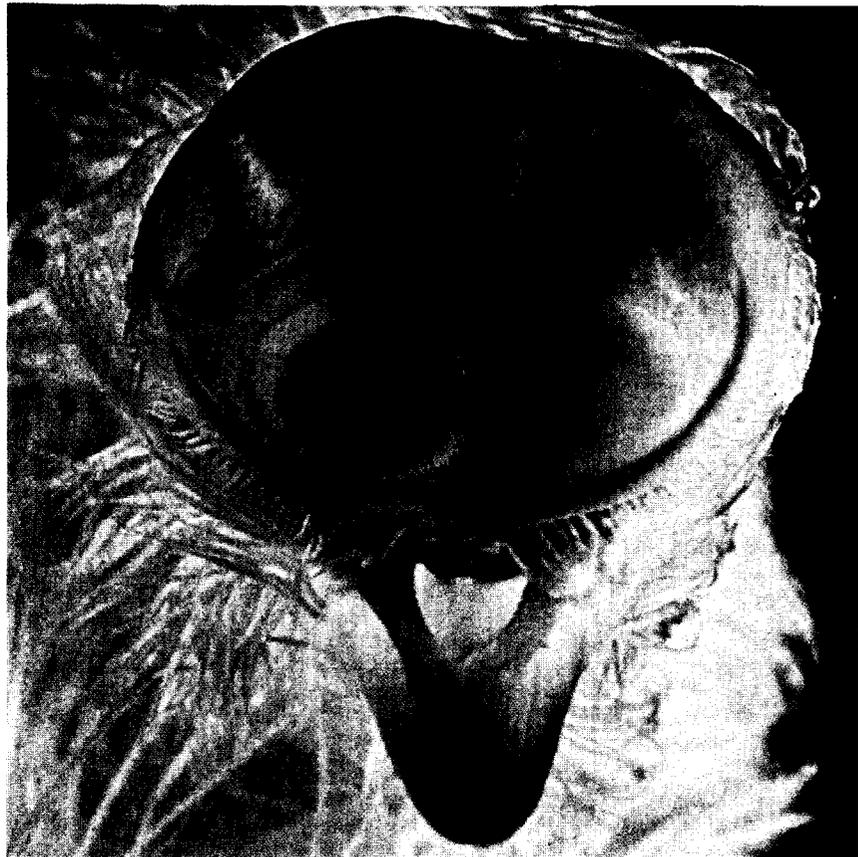
18

VITTORIO SGARAMELLA

Research Associate, Department of Genetics,
Stanford University Medical School.

Possibilità di interventi su genotipo e fenotipo

*La comprensione a livello molecolare
dei processi vitali
e dei meccanismi ereditari
costituisce la premessa
da un lato per debellare
alcune malattie metaboliche
dall'altro per affrontare problemi
di eugenica basati soprattutto
su una selezione riproduttiva
che tenda a ridurre la nascita
di individui difettosi.*



Nel frontespizio: mostro ciclocefalo ottenuto sperimentalmente. È un embrione di pollo con due occhi sovrapposti all'interno di una sola orbita (per cortesia di Étienne Wolff).

Gli ultimi 25 anni sono stati caratterizzati da spettacolari progressi nella comprensione delle basi molecolari della vita, e in particolare del meccanismo dell'ereditarietà biologica. Tali progressi hanno sino a ora rivelato una considerevole influenza sul pensiero filosofico e scientifico, e sulla sperimentazione di laboratorio, ma non hanno portato ad applicazioni di particolare importanza pratica. Nonostante ciò, le conquiste della biologia molecolare sono state sempre accompagnate, e spesso precedute, da ricorrenti speculazioni circa la possibilità di una loro utilizzazione nelle più svariate direzioni, delle quali alcune sembrerebbero portare al 'controllo dell'uomo sulla sua stessa evoluzione', e hanno reso diffuso e credibile il termine 'ingegneria genetica'. Queste nostre considerazioni non tendono assolutamente ad avallare le posizioni di quanti vorrebbero limitare lo sviluppo della biologia molecolare: al contrario il suo potenziamento è indispensabile se si vuole avere qualche speranza di successo nella lotta contro il cancro, l'allergia, la schizofrenia e molte forme di ritardo mentale e di difetti congeniti. Da molti sono stati espressi timori che le conoscenze della genetica possano portare a interventi o manipolazioni in contrasto sia con principi etici fondamentali della personalità umana, sia, in un contesto politico di tendenze tecnocratiche, con le libertà democratiche degli individui. I principali abusi a cui si può pensare sono quelli intrinsecamente immorali secondo la deontologia medica, se esercitati su singoli individui, e quelli che potrebbero risultare da esperimenti condotti su più larga scala (eventualmente non scevri da finalità politiche) il cui controllo rischierebbe di sfuggire dalle mani degli operatori.

Esperimenti di tipo genetico tendenti ad aumentare le capacità intellettuali del bambino, quand'anche potessero essere realizzati, rientrerebbero nella seconda categoria. Ma uno sguardo alla storia ci dice che ogni innovazione tecnologica, a partire dalla scoperta del fuoco e dell'agricoltura, è inevitabilmente soggetta a simili rischi. Si può immaginare lo shock culturale subito da una società umana di cacciatori (ammettiamo che sia stata capace di esprimerlo in modo articolato) quando si rese conto che l'intero suo modo di vita sarebbe stato messo sottosopra dagli irresistibili vantaggi economici dell'agricoltura; oppure il fastidioso senso di violazione della privacy individuale che seguì la scoperta della scrittura e l'introduzione della registrazione documentaria.

L'incalzante susseguirsi e la portata delle nuove scoperte rendono sempre più imperiosa la necessità di chiarire i significati e le implicazioni delle alternative che ci fronteggiano, e quindi di sfruttare le nuove tecnologie nei modi umanamente più produttivi e regolare quelle applicazioni più aperte a possibili abusi. Invocare una moratoria nei progressi della conoscenza è futile e controproducente: le scelte morali devono trovare salde fondamenta nella chiarificazione più accurata delle varie alternative tecniche.

Igiene genetica. All'incirca uno su cento neonati soffre di seri difetti congeniti, le cui conseguenze rappresentano spesso un dolore per i genitori, serie difficoltà nella vita del bambino e gravosi oneri per la società che ne deve prendere

cura. La necessità di rimedi a queste situazioni si pone in modo ineluttabile: è difficile non rilevare la disumanità di chi insiste che è nostro dovere accettare simili catastrofi naturali e astenerci da ogni sforzo per prevenirle. D'altra parte ogni tentativo di intervento diretto nelle fasi iniziali del processo riproduttivo comporta dilemmi morali di difficile soluzione generale, per cui sostanziali benefici potrebbero derivare all'umanità tutta da una più sollecita politica di prevenzione dei danni genetici.

Fattori ambientali quali prodotti chimici mutageni, radiazioni, organismi patogeni fortemente selezionati o del tutto nuovi richiedono uno studio molto accurato in quanto potenziali sorgenti di danni genetici nei confronti di cellule sia somatiche sia germinali. In considerazione del fatto che in quest'ultimo caso gli effetti potrebbero rendersi pienamente manifesti solo dopo alcune generazioni, un'attenzione particolare dovrebbe essere rivolta per esempio allo studio di situazioni ecologiche tipizzate da regioni intensamente industrializzate, o da aree metropolitane sovrappopolate, in quanto rappresentano per popolazioni sempre più vaste drammatiche alterazioni rispetto ad habitat più naturali.

Per quel che ci riguarda in modo particolare, farmaci, applicazioni diagnostiche o terapeutiche di raggi X, additivi alimentari sono tra le principali cause di mutazioni genetiche. Da notare che il loro uso è dettato dal desiderio di soddisfare alcune tra le più elementari (o supposte tali) esigenze imposteci dai nostri stessi costumi civilizzati. All'altra estremità dello spettro socioeconomico bisogna considerare gli effetti genetici della sottanutrizione, ad esempio alla luce dell'aumentata frequenza di rotture cromosomiche riscontrata in casi di insufficiente alimentazione. Se confermati, tali effetti rendono ancora meno accettabile, da parte delle nazioni tecnologicamente avanzate, l'esistenza del fenomeno della sottanutrizione endemica.

Selezione degli incroci. Sin dai tempi preistorici l'uomo ha notato l'importanza della selezione dei partner negli incroci. L'allevamento degli animali è passato da un insieme di regole approssimative ed empiriche alla precisa selezione di specie con le caratteristiche desiderate. L'agricoltura sta attraversando in questi anni la cosiddetta rivoluzione verde, che ha portato all'introduzione e alla diffusione delle varietà nane di frumento e di riso. Va subito aggiunto però che i fondamenti scientifici di queste realizzazioni non vanno molto oltre la riscoperta del mendelismo all'inizio del XX secolo: sagace intuito agronomico e meticolosa attenzione ai particolari nella selezione degli stock parentali e delle linee ibride intermedie hanno contribuito al successo di questi risultati più di teorie genetiche realmente innovative. È molto probabile che altri risultati potranno essere ottenuti grazie all'intelligente applicazione di semplici tecniche di incroci vegetali. Un loro vaglio sarà indubbiamente rappresentato dalla necessità di mantenere le presenti posizioni in relazione alla concomitante evoluzione di parassiti adattati a nuovi genotipi omogenei. In linea di principio la genetica cellulare e molecolare potrebbe trasferire molte delle scoperte di questi ultimi 25 anni al corpo delle conoscenze di fisiologia riproduttiva vegetale, ma finora realizzazioni di

grande impatto sono state molto rare. Se ad esempio fosse disponibile per le zeine delle diverse varietà di granturco un insieme di conoscenze paragonabile a quelle raccolte per le emoglobine umane, non dovrebbe essere difficile progettare e realizzare più ricche sorgenti di proteine vegetali. Il recente sviluppo della varietà di granturco ad alto contenuto in lisina rappresenta una notevole realizzazione empirica, e come tale rende ancora più impellente la necessità di risolvere razionalmente i vari problemi che limitano lo sviluppo di una moderna tecnologia riproduttiva vegetale.

Nel caso dell'uomo, la selezione degli incroci presenta un'ampiezza molto ridotta e può essere negativa o positiva. Si ha selezione negativa quando si può distrarre, scoraggiare o sterilizzare il coniuge 'maladattato', che risulti tale in base a prove biochimiche e citologiche. In questi casi il maladattamento significa probabilità positiva, più o meno alta, di dare origine a prole malata. Purtroppo (o per fortuna) nello studio su materiale umano, le prove sperimentali permettono previsioni che hanno soltanto valore statistico, ed è noto che la valutazione statistica è antitetica alla responsabilizzazione individuale. La domanda 'chi ha il diritto di decidere?' suona drammatica quando coloro che saranno toccati dalla decisione devono ancora nascere. La selezione positiva può essere realizzata in differenti modi, dall'individuazione computerizzata del partner ottimale sino alla 'scelta germinale ragionata' invocata dal grande genetista H. J. Muller come unica pratica eugenica di sicuro successo. Questo metodo consiste nella conservazione, a bassissime temperature e al riparo da radiazioni, di campioni di sperma fornito da individui dotati di eccezionali qualità intellettuali o fisiche. Aliquote di questi campioni verrebbero prelevate per fecondare artificialmente donne che ne facciano esplicita richiesta, nella speranza che la prole così concepita sia dotata delle caratteristiche da loro sognate, spesso non geneticamente determinate e quasi sempre poligeniche, e come tali difficilmente trasferibili in toto.

Una simile opportunità potrebbe presto aprirsi a uomini che volessero fecondare un uovo prodotto da una 'fattrice' di qualità particolarmente celebrate: trapianti di uova sono stati realizzati con successo su animali da laboratorio. Recentemente è stato annunciato che una gravidanza è felicemente arrivata al quarto mese dopo la fecondazione di una donna in cui era stato trapiantato l'ovaio di un'altra persona. È chiaro che paragonato al metodo dell'inseminazione artificiale, ragionata o no, il trapianto ovarico permette effetti genetici molto più limitati dal punto di vista delle pratiche eugeniche a livello popolazionistico, ma scientificamente non meno interessanti. La fecondazione in provetta, seguita da impianto dello zigote in un utero materno, oppure da gestazione extracorporea, non è al di fuori della portata delle tecniche moderne, ma è in genere considerata socialmente e moralmente più discutibile dell'inseminazione artificiale. Da un punto di vista puramente genetico, c'è ben poca differenza tra inseminazione ottenuta con assistenza medica e trapianto d'uovo o d'ovaio. Si potrebbe pensare che queste ultime tecniche sono solo di più recente acquisizione e meno familiari, o che richiedono elaborata assistenza medicochirurgica. L'idea che madri gestatrici di embrioni altrui possano venire sfruttate a favore di madri generatrici contrarie alla gravidanza è stata avanzata per sostenere la necessità di proibire esperimenti di trapianti di uova. L'argomento ci sembra analogo alla messa al bando delle trasfusioni di sangue, poiché qualcuno potrebbe venire salassato contro la sua volontà. Esistono altri argomenti morali contro il trapianto d'uova, che però s'applicano ugualmente all'inseminazione artificiale, mentre non sussistono affatto in quei casi in cui l'uovo di una donna viene trapiantato chirurgicamente nel suo stesso utero a causa di un blocco delle tube di Falloppio. Dietro questi particolari si possono intravedere diffuse insofferenze nei confronti di analisi scientificamente dettagliate dei meccanismi riproduttivi nell'uomo, piuttosto che ragionevoli previsioni di concreti pericoli, o timori di scoperciare misteriosi vasi di Pandora.

Consulenza genetica e analisi prenatale. La consulenza genetica è un tentativo di ovviare alla probabile trasmissione di specifiche malattie in famiglie di cui sia nota o ricostruibile

la storia, o in quei casi in cui prove biochimiche o citologiche rivelano seri rischi.

L'inadeguata conoscenza delle sue potenzialità è oggi probabilmente la principale limitazione alla diffusione della consulenza genetica nei casi di matrimoni normali. L'età, il grado di parentela e la costituzione genetica dei genitori sono parametri di grande importanza al fine della formulazione di un ragionato consiglio genetico. D'altra parte la recessività di molti determinanti patologici e l'insorgenza di nuove mutazioni ne rappresentano i limiti intrinseci. Un metodo a essa complementare, ma più diretto ed efficace in quanto permette non solo l'analisi della struttura genetica del feto, ma anche alcune forme di controllo su di esso, sia terapeutiche sia abortive, è rappresentato dalla amniocentesi. Si tratta di un'analisi eseguita in molte cliniche ostetriche che consiste nell'aspirazione transaddominale di pochi millilitri di fluido amniotico (l'operazione comporta un bassissimo rischio), l'analisi dei cromosomi delle cellule fetali in esso contenute, ed eventualmente la loro coltura in vitro per studi di tipo biochimico. Con questa tecnica è anche possibile identificare il sesso del feto anche a sole dieci settimane dal suo concepimento. L'identificazione del sesso non serve ovviamente a soddisfare la curiosità dei parenti, ma può essere importante in quei casi in cui uno dei genitori è portatore di patologie legate al sesso, come le sindromi di Hunter e di Lesch-Nyhan. Oltre a queste, diverse altre malattie determinate da difetti di cromosomi non sessuali (autosomi), quali le sindromi di Tay-Sachs, di Pompe, di Hurler, di Down (mongolismo), lo xeroderma pigmentoso, la galattosemia, si prestano a diagnosi sicure sin dai primi mesi di vita del feto e a possibili interventi riparatori. L'amniocentesi è particolarmente indicata nel caso di gravidanze con isoimmunizzazione Rh e conseguenti malattie emolitiche, e la sua utilità verrà certamente esaltata dagli sviluppi della fusione cellulare, dall'identificazione dei cromosomi con coloranti fluorescenti e dalle ibridazioni citologiche con DNA e RNA specifici.

Rinucleazione e propagazione per cloni. Gli esperimenti di R. Briggs e T. J. King, e di J. B. Gurdon hanno dimostrato che è possibile rinucleare un uovo attivato con il nucleo estratto da una cellula somatica di un anfibio. Dall'uovo si sviluppa un animale geneticamente identico a quello che ha fornito il nucleo e non a quello che ha fornito l'uovo. Dal punto di vista genetico il nuovo embrione è simile a una talea, o clone, di una pianta di rose. L'estrapolazione che altri organismi, tra cui l'uomo, potessero prestarsi a simili esperimenti di rinucleazione è stata forse prematura e infondata: l'inattivazione di cromosomi, esemplificata dalla condizione di uno dei cromosomi X nelle normali cellule femminili, può avere un'importanza maggiore nel differenziamento dei tessuti dei Mammiferi che non degli Anfibi. Se questo fosse vero, la rinucleazione potrebbe essere impossibile in organismi con particolari processi di differenziamento. Mentre si spera che questi problemi possano essere presto chiariti, molti sono i lati controversi di questa tecnica: le polemiche sugli aspetti etici dei cloni hanno probabilmente enfatizzato in modo eccessivo il significato di un identico genotipo. Gemelli monozygotici non sono copie di un'identica personalità, specialmente se sono stati allevati separatamente: certamente s'assomigliano più di altri parenti, ma possono sviluppare gusti e caratteristiche sia morali sia intellettuali assai diverse. A questo riguardo, un elemento positivo risultante dalla diffusione della rinucleazione, qualora altre ragioni la rendessero consigliabile, risiederebbe nella possibilità di chiarire i ruoli relativi dell'eredità e dell'ambiente nella formazione della personalità, e tutti gli studiosi della natura umana non potrebbero che gioirne. Attualmente però i pericoli di interferire negativamente nei processi di sviluppo associati con la rinucleazione sono troppo numerosi per giustificare un tentativo con soggetti umani, e prima che ci si arrivi saranno necessari estesi studi con animali. L'intervallo ci fornirà, si spera, ampio respiro per ponderare sui valori in questione. Nel frattempo le nostre tecniche saranno più raffinate e anche la nostra saggezza sarà forse superiore a quella attuale.

Un'altra possibilità teorica di manipolazione genetica del-

lo zigote consiste nella scissione dell'embrione in modo da produrre due o più gemelli, che sarebbero in questo caso di tipo monozigotico. L'elucidazione delle condizioni necessarie ad assicurare il completo sviluppo del clone all'interno di placente artificiali è oggetto di ricerche indipendenti, il cui successo è indispensabile per la realizzazione della scissione embrionale (che è controllata da fattori per ora sconosciuti). Si sa che circa un terzo dei gemelli spontanei sono monozigotici, cioè derivano dalla divisione di un embrione.

Il fenomeno opposto, chiamato fusione embrionale o chimerismo, dà origine a individui dotati di due o più genotipi, ciascuno fornito da differenti 'genitori' con le loro caratteristiche peculiari. L'aumentata ampiezza della loro struttura genetica dovrebbe permettere di compensare difetti portati da uno dei genitori, a patto che almeno uno degli altri sia geneticamente normale per le corrispondenti funzioni. I brillanti studi di B. Mintz sui topi allofenici hanno dato in questo senso risultati positivi, anche se non privi di indicazioni che nuovi inaspettati difetti possono accompagnare il 'salvataggio' dei caratteri studiati. La presenza di diversi genotipi nelle 'chimere' dovrebbe favorire l'attecchimento di eventuali trapianti effettuati più avanti nello sviluppo dell'individuo. Molti difetti genetici coinvolgono popolazioni di cellule in quanto unità metaboliche, che possono essere corrette o sostituite con trapianti. Ad esempio la completa trasfusione di sangue ha una parte importante nella terapia dell'anemia emolitica da incompatibilità di Rh (ma comporta il pericolo, se fatta al feto, di disturbi immunitari del tipo trapianto contro ricevente). Le possibilità di trapianto di tessuti non devono essere giudicate dalla loro applicazione oggi necessariamente limitata a causa del pericolo di

rigetto. Metodi specifici per mitigarlo verranno elaborati di pari passo con il progredire delle ricerche di immunobiologia e immunogenetica.

Nel campo della biologia cellulare, siamo all'inizio di un lavoro sistematico nella genetica delle cellule somatiche. La disponibilità di potenti metodi per indurre la fusione di cellule ha suscitato un enorme interesse in relazione alla possibilità di mescolare cromosomi di differenti organismi e di ottenerne assortimenti di varia composizione. Si apre così la strada all'analisi (e all'ingegneria) genetica di cellule di Mammiferi e umane, superando limiti tecnici e morali altrimenti insormontabili. Diventa in questo modo lecito aspettarci l' 'addomesticazione' di linee cellulari da usare come trapianti.

Opzioni derivanti dalla manipolazione di cellule somatiche.

Le modificazioni discusse in questo paragrafo sono di natura eufenica, nel senso che le cellule somatiche manipolate verrebbero trapiantate in un organismo ricevente, oppure che le manipolazioni sarebbero effettuate direttamente sui suoi tessuti. Programmi genuinamente eugenici comportano difficoltà e incertezze ancora maggiori, ed è discutibile che alterazioni delle cellule germinali possano portare a risultati più utili che trattamenti a livello somatico (eufenici). In linea di principio è vero che alterazioni del materiale genetico (DNA) contenuto nelle cellule germinali non solo libererebbero l'immediata progenie dal fardello del gene difettivo portata dal genitore affetto, ma anche le generazioni successive, il cui pool genico verrebbe così progressivamente migliorato. Tuttavia, in questi casi bisogna esercitare estrema cautela, in quanto sembra molto probabile che il mantenimento di un gene difettivo nel pool di una popula-

Teratogenesi: significato delle ricerche sui mostri

« Non ho mai osservato un embrione di pollo vivo, attraverso una finestra aperta nel guscio, senza una profonda emozione estetica; non ho mai tentato un intervento su un individuo in divenire senza un'impressione di mistero e di magia. Questo potere di cambiare un anello nel corso infallibile delle cose, anche se quel cambiamento fa parte di tale corso infallibile, è una delle sensazioni più esaltanti che uno scienziato possa provare.

« Che le conclusioni che derivano da tali esperimenti siano provvisorie, che esse non siano che una tappa sulla strada senza fine della verità, che un problema risolto ne susciti un altro, che cosa importa? Abbiamo creduto per un istante di diventare padroni della natura, la sappiamo utilizzare per i nostri fini, anche se non possiamo darne una spiegazione ultima. Ma dove va la scienza? Procediamo sempre, non arriviamo mai ».

Così Étienne Wolff nel discorso in occasione della sua nomina a membro dell'Académie française nell'ottobre del 1972 ha posto l'accento sul significato delle sue ricerche. Jean Rostand, nel suo discorso di accoglimento, ha messo a fuoco significato, obiettivi e sviluppi di tali ricerche. Fra l'altro ha detto:

« A che cosa serve fare dei mostri? In primo luogo a procurarsene, per approfondirne lo studio: la teratogenesi, come la chimica, deve crearsi il proprio oggetto. Inoltre, è cosa abituale in biologia che la condizione normale venga chiarita da quella anomala,



zione, nonostante la selezione naturale, sia dovuto a vantaggi che esso conferisce ai suoi portatori eterozigoti. Inoltre, i nostri sforzi devono concentrarsi sulle malattie genetiche, non sui geni 'cattivi', e finché siamo in grado di perfezionare misure di tipo eufenico è inutile preoccuparci troppo della frequenza di tali geni. Altri metodi, in particolare la selezione antenatale e la volontaria astinenza dalla riproduzione nel caso di probabili effetti disgenici, dovrebbero esercitare sulle frequenze geniche delle future generazioni un'influenza ben maggiore che non intrusive terapie genetiche di necessità limitate a pochi individui, quando anche fossimo riusciti a risolvere i non piccoli problemi connessi con simili interventi.

Manipolazioni dirette del materiale genetico sono possibili in laboratorio. Sequenze di DNA relativamente lunghe possono venire sintetizzate ex novo. Specifici segmenti di DNA naturali possono venire isolati e quindi modificati per aggiunta di lunghe sequenze ripetitive, o di DNA eterologhi provenienti da organismi diversi. Uno stadio di particolare importanza in questo contesto è la saldatura fra loro di differenti molecole di DNA in modo da salvaguardare la continuità chimica propria delle macromolecole biologiche. Esperimenti in corso a Stanford nel dipartimento di genetica e in quello di biochimica indicano che gli aspetti puramente tecnici sono stati essenzialmente risolti per quel che riguarda cellule somatiche. La funzionalità biologica di molecole ibride di DNA resta da dimostrare, ma esperimenti adeguati sono già in programma. Uno degli aspetti più problematici è come simili tecniche possano venire applicate a spermatozoi, uova o zigoti. Le prime prevedibili applicazioni potrebbero in realtà riguardare modificazioni di un

piccolo numero di cellule somatiche, ove ad esempio il ripristino di un'attività enzimatica difettosa potrebbe avere utili conseguenze terapeutiche.

La strategia più ovvia per questo tipo di modificazione comporta la saldatura del gene funzionale, o del frammento di DNA che lo porta, a particolari molecole pure di DNA dotate della capacità di entrare nelle cellule entro le quali dovrebbe essere trapiantato il nuovo gene. I migliori candidati per questa funzione di trasporto sono i DNA estratti da virus attenuati o addirittura innocui. Una volta penetrato nella cellula a cui è destinato, il nuovo DNA dovrebbe stabilizzarsi come un'entità autonoma oppure unirsi chimicamente al DNA preesistente. Il punto critico è che in un modo o nell'altro dovrebbe potere esprimere l'informazione genetica richiesta per il corretto funzionamento della cellula, ma nessuna delle altre informazioni, estranee e quindi almeno potenzialmente dannose, necessariamente introdotte con la sequenza del DNA vettore. Particolarmente interessanti sono in questo senso i risultati ottenuti da Merrill e collaboratori. Manipolazioni realizzate secondo queste tecniche sarebbero essenzialmente simili nei loro effetti alle vaccinazioni, che sin dal 1798 hanno costituito un'importante applicazione medica della modificazione genetica delle cellule somatiche per mezzo di virus. Jenner infatti trovò che l'inoculazione di siero estratto da bovini affetti da una forma di vaiolo (vaiolo vaccino) determinava l'insorgere di una blanda malattia nell'uomo, che però poteva facilmente superarla; l'immunità così acquisita lo avrebbe anche protetto contro il ben più pericoloso vaiolo umano.

Anche se molti aspetti della vaccinazione restano oscuri, siamo ora in grado di descrivere il processo in termini di

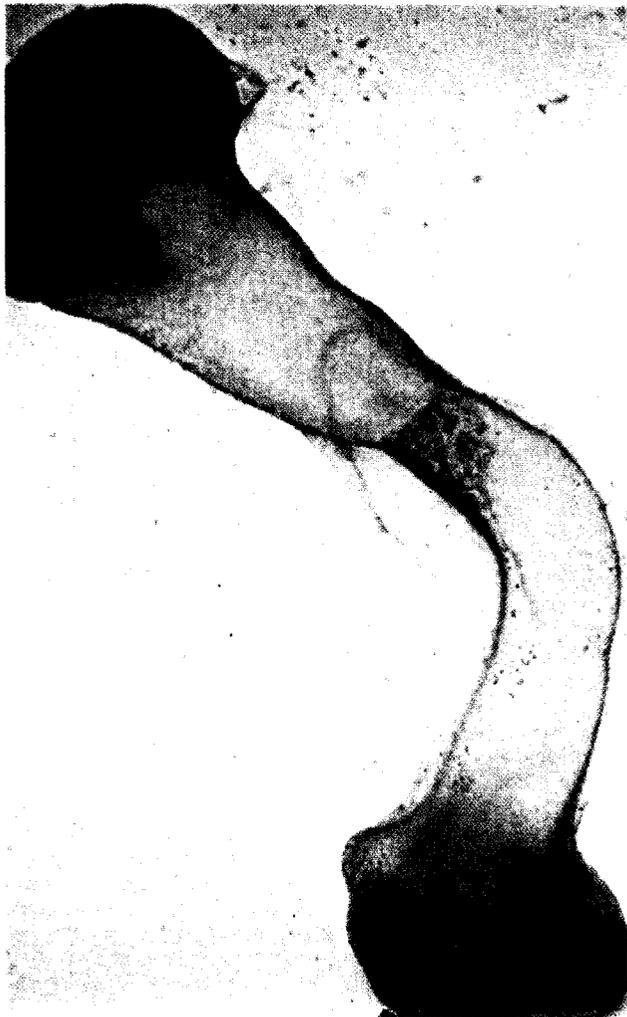
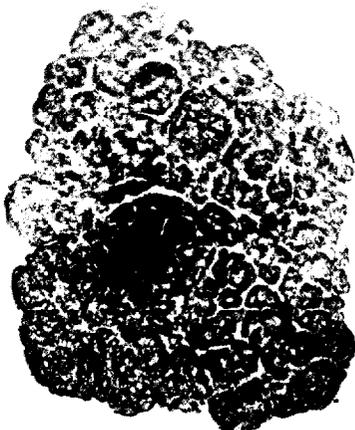


la regola dall'eccezione e che le cause di un funzionamento siano svelate attraverso la comprensione dei mezzi che ne provocano un errore. Del resto documentandoci sulle cause delle mostruosità, le sue ricerche forniscono al medico utili indicazioni. Non ho alcun dubbio che, dopo i suoi primi lavori, sia stata usata una maggiore prudenza nell'utilizzazione dei raggi X sulle donne incinte. Esperimenti analoghi ai suoi, o ispirati a essi, impediranno che si ripetano catastrofi terapeutiche come quella che è seguita all'uso della talidomide. Dato che si saranno fatti numerosi pulcini mostruosi, si eviterà la nascita di molti bambini mostruosi.»

Sull'intervento diretto sull'uomo stesso, così Rostand interviene:

«Allentamento della selezione naturale, pericolo di sovrappopolazione, accumulo di 'nocività': tutto ciò prevede una decadenza della specie - molto più allarmante della 'morte dell'uomo' annunciata dai filosofi... Ora, soltanto la biologia sarà qualificata a prevenire questo temibile declino, o almeno a ritardarlo, sia che si decida di adottare misure di controllo eugenico, sia che si agisca direttamente sul materiale ereditario con mezzi che devono ancora essere progettati. Temere molto dalla biologia? Sicuramente, come di ogni potenza affidata alle mani incerte dell'uomo. Ma anche, sperare molto...».

Nella pagina a fronte, embrione doppio con due teste e un tronco; a sinistra in alto, pulcino focomelico con malformazione ottenuta per azione della talidomide; in basso, coltura in vitro di un tumore umano (cancro del colon discendente); a destra, tibia di embrione dopo 10 giorni di coltura in vitro (per cortesia di Étienne Wolff).



genetica molecolare. Il DNA del virus del vaiolo vaccino viene introdotto in certe cellule che ne adottano l'informazione genetica. Ne consegue che queste cellule possono ora sintetizzare nuove sostanze, codificate da geni virali, che a loro volta stimolano altre cellule a produrre anticorpi contro i DNA virali e i loro prodotti. L'immunità incrociata che ne risulta è quindi un prodotto secondario di un'altezzazione indotta dal virus nel contenuto genetico di alcune cellule dell'ospite.

La vaccinazione può quindi essere considerata una terapia che permette lo stimolo di funzioni proprie di ipotetici geni normalmente non presenti nell'organismo umano, ma che, se presenti, stimolerebbero in modo endogeno la sintesi di appropriati anticorpi.

Anche se principi genetici fondamentali sono alla base di questa tecnica, e la modificazione interessa l'apparato genetico di cellule somatiche, gli effetti sono di tipo eufenico in quanto le cellule germinali non vengono toccate. Il trattamento andrebbe quindi ripetuto a ogni generazione, tranne che in quei casi, tutt'altro che impossibili, in cui il DNA virale inoculato possa essere ereditato, come pare sia necessario postulare per certi virus tumorali nei Roditori.

La recente scoperta della transcriptasi inversa che permette di riottenere copie di DNA a partire da RNA è assai promettente per la semplicità che sembra poter introdurre nella sintesi di specifici frammenti di DNA. La purificazione di molecole di RNA messaggero prodotto da cellule differenziate è certamente meno complicata che non l'isolamento di singoli geni. La trascrizione inversa di sequenze di RNA specifiche per la globina di coniglio ha prodotto molecole di DNA, ma della loro attività biologica non esistono ancora prove convincenti. È comunque legittimo pensare che DNA di tale origine possano venire attaccati a molecole di DNA virale e quindi reinseriti in appropriate cellule.

I virus usati nella profilassi o come vettori di DNA estranei vanno sviluppati e controllati con estrema cura, e i biologi molecolari devono insistere perché a questi agenti si applichino i rigorosi standard di purezza chimica e biologica propri dei più seri laboratori di ricerca.

Conclusioni. Nonostante l'eccitazione del pubblico e l'interesse degli scienziati, esemplificato da quanto più sopra riportato, sembra quasi certo che anche le tecniche più avventurose potranno avere effetti pratici assai limitati, tranne che nei confronti di malattie piuttosto rare. Certamente sarà opportuno continuare la sperimentazione in questo campo, poiché solo così potremo ottenere informazioni di fondamentale importanza anche per problemi medici diversi dalle malattie genetiche.

È tuttavia probabile che gli imperativi morali che regolano la sperimentazione con esseri umani non potranno non imporre ripensamenti e rallentamenti di una linea di ricerca già oberata da difficoltà tecniche.

Nel frattempo, altre opportunità già si presentano come soluzioni alternative ai più impellenti tra i problemi pratici. È possibile prevedere il rapido sviluppo delle metodologie di diagnosi prenatale di pari passo con il perfezionamento delle tecniche per l'individuazione dei difetti genetici. La maggior parte di questi sono piuttosto rari, e i meno rari più difficilmente si prestano a trattamenti di manipolazione genica. La messa a punto di terapie geniche per ciascuna di queste condizioni richiederà una differente linea di ricerca per ciascuna malattia, per cui i costi saranno probabilmente proibitivi, e la necessità del rispetto di norme morali non potrà che aumentarli. D'altra parte varie procedure diagnostiche sono disponibili, o lo saranno presto: la loro realizzazione è abbastanza semplice e non coinvolgono di per sé una problematica morale troppo lacerante. Sappiamo anche che le leggi di Mendel assicurano a moltissime coppie una probabilità molto alta di generare alcuni zigoti esenti da difetti. In circostanze in cui l'aborto sia permesso, la nascita di neonati privi di gravi difetti risulta semplicemente affidata al corso ottimale della natura, mentre zigoti con palesi difetti, che possono venire considerati il risultato dei meno felici tra i suoi continui esperimenti, potrebbero venire ra-

zionalmente diagnosticati e se necessario selezionati. Difficilmente questi aborti per ragioni genetiche supereranno il numero di quelli imposti da altri motivi alla scelta delle madri. E l'esperienza ci insegna che questi, se proibiti dalla legge, saranno comunque condotti illegalmente e in modo più traumatizzante e pericoloso. In queste circostanze, la domanda 'chi dovrà decidere?' non presenta più drammaticità della questione basilare se avere figli o no, affrontata continuamente da ogni coppia.

È chiaramente importante che le coppie abbiano facile accesso alle informazioni necessarie perché le loro scelte siano razionali e sensate: ma è altresì importante che tali scelte siano protette da coercizioni imposte dallo stato o da gruppi settari.

È inevitabile che insorgano conflitti tra volontà dei singoli e costi sociali. A una prima valutazione, è chiaro che una coppia che decide di continuare una gravidanza malgrado una diagnosi sfavorevole corre rischi le cui conseguenze toccheranno l'intera comunità: si sarebbe tentati di invocare restrizioni legali per evitare queste conseguenze. Ma bisogna stare attenti che il costo di regolamentare la riproduzione potrebbe facilmente essere ben più alto qualora la lista dei difetti non accettati venisse adulterata da considerazioni non strettamente mediche.

Ancora più lontana nel futuro è la possibilità, per ora solo speculativa, di selezionare uova e spermatozoi. In linea di principio questo comporta costi sociali e personali più bassi che la selezione dello zigote (che conduce all'interruzione della gravidanza). Analisi non distruttive dei gameti non sembrano per ora realizzabili, e lo sviluppo di tecniche simili potrebbe dipendere dal successo o no di esperimenti tendenti alla proliferazione di gameti allo stato aploide (qualcosa di simile si osserva nell'alternarsi delle generazioni comune nel regno vegetale). Ma è difficile prevedere se questi sviluppi andranno mai oltre lo stadio di curiosità di laboratorio, specialmente se paragonati ai ben più avanzati metodi di analisi degli embrioni.

Qualunque possibilità di scelta genetica necessariamente richiede una revisione dei criteri di base usati nella valutazione delle qualità umane. Ci sarà sempre una maggiore unanimità circa il bisogno di evitare palesi malattie che non circa il valore di qualità positive come l'intelligenza, l'altruismo, l'aggressività (a parte l'inadeguatezza delle nostre conoscenze sulla loro genetica). Se è giusto demandare ai genitori la responsabilità della decisione di procreare, la progenie non può essere considerata alla stregua di prodotto secondario della concupiscenza e incuria dei genitori, o il risultato dell'amore della paternità più che della filiofilanza. L'alternativa consiste nell'applicare a scelte indirizzate a migliorare il genotipo i medesimi criteri che guidano scelte educative tendenti a coltivare abilità innate, retaggi etnici culturali, religiosi, ecc. L'inevitabile pluralità dei giudizi umani nei confronti di questi problemi e le leggi matematiche dell'evoluzione chiaramente indicano che dovranno passare diverse generazioni prima che si rilevino significativi cambiamenti nel pool genico dell'uomo, anche se pratiche eugeniche potessero venire utilizzate su vasta scala. In un'epoca in cui una razionale limitazione delle dimensioni delle famiglie è un importante problema irrisolto per gran parte dell'umanità, può essere un cattivo investimento di energie speculare eccessivamente sui possibili pericoli di futuristici programmi eugenici a vasto raggio.

La composizione del pool genico dell'uomo del prossimo millennio, come obiettivo centrale di misure eugeniche, non può non passare in sott'ordine rispetto alla necessità di ridurre al minimo la comunque troppo alta frequenza di bambini congenitamente difettosi.

JOSHUA LEDERBERG e VITTORIO SGARAMELLA

Bibliografia: Friedmann T., Roblin R., *Gene therapy for human genetic diseases?*, in Science, CLXXV, 949 (1972); Lederberg J., *Biological innovation and genetic intervention*, in: Behnke J. A. (ed.), *Challenging biological problems*, Londra (1972); SgarameLLa V., *Enzymatic oligomerization of bacteriophage Prr and of linear simian virus 40 DNA*, in Proc. Natl. Acad. Sci. US, LXIX, 3389 (1972); Macfarlane Burnet F., *Genes, dreams and realities*, Lancaster (1971); Davis B. D., *Prospects for genetic intervention in man*, in Science, CLXX, 1279 (1970).
Articoli in S&T 73: Dulbecco R., *Azione di virus su cellule animali*.